Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. D. Waller

EINFLUSS VON BLUTDRUCK UND KOCHSALZZUFUHR AUF TUBULUSFUNKTIONEN DER RATTENNIERE

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Helmut Manfred Keck

aus Münsingen

1981

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. D. Waller

EINFLUSS VON BLUTDRUCK UND KOCHSALZZUFUHR AUF TUBULUSFUNKTIONEN DER RATTENNIERE

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Helmut Manfred Keck
aus Münsingen

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr. G.Rassner
Berichterstatter : Professor Dr. G.Liebau
(Professor Dr. H.D.Waller)

Inhaltsverzeichnis : Seite

Einleitung 1

Methoden
- Versuchsmaterial 2
- Versuchsvorbereitung
- Anästesie, Präparation 2
- Versuchsablauf 3
- Experimentelle und analytische Methoden 4

Ergebnisse 6

Diskussion der Ergebnisse 16

Diskussion der Methoden 24

Zusammenfassung 25

Verzeichnis der Abkürzungen 26

Literaturverzeichnis 27

Einleitung :

Durch einen akuten Blutdruckanstieg wird eine Na-Diurese ausgelöst (3,4,8,9,15,18,26,27,28,29,37) . Die Mechanismen, die zu dieser Erhöhung der Natrium-Ausscheidung führen, sind noch unklar .

Diskutiert werden unter anderem eine Steuerung über eine Änderung der transtubulären hydrostatischen Druckgradienten der Niere (1,2,14,23,31) .

Außerdem ist die Macula densa über den Renin-Angiotensin Mechanismus an der Steuerung des Na-Haushalts beteiligt (7,11,17,30,32,33,36,38,40,43) .

In der vorliegenden Untersuchung soll anhand eines Versuchsmodells an Ratten geprüft werden ob eine akute Erhöhung des Blutdrucks zu einer Erhöhung des Druckes im proximalen Tubulus der Niere führt, ob eine Beziehung zur Natriumausscheidung besteht und ob eine Na-Vorbelastung zu einer veränderten Reaktion führt .

Außerdem soll untersucht werden, ob ein akuter Blutdruckanstieg zu einer Veränderung des Plasmareninspiegels führt und ob zwischen Reninspiegel und Natriumausscheidung eine Beziehung besteht .

Methoden :

Versuchsmaterial :
Die Experimente wurden an 27 männlichen Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht zwischen 168 und 306 g durchgeführt.Neben normalem Rattenfutter bekamen die Tiere 14 Tage vor dem Experiment eine unterschiedliche Kochsalzbelastung über das Trinkwasser.Es bekamen die Ratten der

Gruppe I (6 Ratten) normales Leitungswasser
Gruppe II (9 Ratten) 0,9 %ige NaCl-Lösung
Gruppe III (10 Ratten) 1,2 %ige NaCl-Lösung

als ausschließliche Trinkflüssigkeit angeboten .

Versuchsvorbereitung :

Anästhesie : Den Tieren wurde einmalig vor Beginn der Präparation 10 mg Inaktin^{R}/100g Körpergewicht intraperitoneal injiziert . Nach Narkoseeintritt wurden die Ratten auf einen beheizten Präpariertisch gelegt um eine Unterkühlung zu verhindern.

Präparation : Die Präparation wurde unter einem Stereomikroskop (Leitz) bei 10facher Vergrößerung vorgenommen.
a) Gefäße : Zuerst wurde die Trachea freipräpariert und eine Trachealkanüle aus Polyäthylen eingelegt, durch die auch eine übermäßige Bronchialsekretion während des Versuchs abgesaugt wurde.Anschließend wurde in die Vena jugularis externa ein Polyäthylenkatheter eingebunden und bis in den rechten Herzvorhof geschoben. Dieser diente zur Infusion einer 0,9 % NaCl-Lösung mit 51 Cr-EDTA zur Bestimmung des Glomerulumfiltrats. Mit der Infusion wurde sofort nachdem der Katheter lag begonnen. Nun wurde die A. carotis communis und der Nervus vagus freipräpariert und mit einem Seidenfaden angeschlungen .

In der Inguinalgegend wurden beide Aa. femorales freipräpariert und jeweils ein mit 0,9 %iger NaCl-Heparinlösung gefüllter Polyäthylenkatheter eingelegt . Der rechte wurde mit einem Statham DB 23 verbunden und diente zur fortlaufenden Registrierung des Blutdrucks. Über den linken Katheter wurde zwischen den Meßperioden Blut abgenommen und die zur Entnahme einer Plasmaprobe von dem entnommenen Vollblut abzentrifugierten Erythrozyten zurückgespritzt.

b) Freilegung der Niere zur Mikropunktion :

In rechter Seitenlage der Ratte wurde die linke Niere durch einen Flankenschnitt freigelegt.Die Wundränder wurden mit Klammern gespreizt. Nach stumpfer Lösung der Fettkapsel unter Schonung der bindegewebigen Kapsel wurde der Nierenhilus entlang des Ureters freigelegt. Um Übertragungen der Atembewegungen auf die Niere zu verhindern wurde die Niere in einer Nierenschale gelagert , die erschütterungsfrei an einem Stativ befestigt war um eine Ruhigstellung zu gewährleisten, die zur Mikropunktion nötig war. Die freigelegte Niere wurde fortwährend mit auf 37° C erwärmten Paraffinöl überspült um eine Unterkühlung und Austrocknung der Nierenoberfläche zu verhindern.

Nun wurde etwa 3 mm distal des Nierenbeckens ein Polyäthylenkatheter zur Sammlung des Urins in den Urether eingelegt .

Versuchsablauf :

Jeder Versuch wurde in 4 Meßperioden unterteilt. Nach den ersten beiden Perioden wurden beide Nn. vagi u. Karotiden durch Verknotung der Seidenfäden mit denen sie bei der Präparation umschlungen worden waren abgeklemmt . Nun wurde etwa 10 Minuten abgewartet bis sich der Blutdruck auf dem neuen Niveau wieder stabilisiert hatte. Erst dann wurden die nächsten beiden Meßperioden angeschlossen .

Vor und nach jeder Periode wurden 0,7 ml Blut abgenommen, Heparin zugegeben, zentrifugiert, das Plasma abpipettiert, die Erythrozyten mit physiologischer NaCl-Lösung suspendiert und über den Femoralkatheter zurückinjiziert .
Der ausgeschiedene Urin wurde für jede Meßperiode gesondert gesammelt.
Die einzelnen Perioden dauerten 20 bis 45 Minuten . Die Dauer hing von der Urinausscheidung der einzelnen Ratten ab , da zu einer hinreichenden Meßgenauigkeit mindestens 30 µl Urin benötigt wurden .
Zum Abschluß des Versuchs wurde dem noch lebenden Tier die linke Niere entnommen, dekapsuliert und auf einer analytischen Waage gewogen.

Experimentelle und analytische Methoden :

1) Der Blutdruck wurde blutig in der Femoralartherie mit Statham und Hellige Manometer fortlaufend als arterieller Mitteldruck gemessen.
2) Zur Bestimmung des Harnflusses wurde der über den Uretherkatheter abgeleitete Urin während der Meßperioden in zuvor abgewogenen Gläsern gesammelt und anschließend auf einer analytischen Waage gewogen.
3) Das Glomerulumfiltrat wurde als 51 Cr-EDTA Clearence bestimmt. Da mit der Infusion der 0,9 %igen NaCl-Lösung bereits am Anfang der Präparation begonnen wurde , waren die 51 Cr-EDTA Plasmaspiegel zu Beginn der Messung etwa 1,5 Std. nach Infusionsbeginn bereits konstant. Vor und nach jeder Periode wurde wurde eine Plasmaprobe aus der A. femoralis entnommen. Als 51 Cr-EDTA Plasmaspiegel wurde zur Clearanceberechnung der Mittelwert aus den zu Beginn und am Ende der Perioden entnommenen Plasmaproben errechnet. Die 51 Cr-EDTA-Konzentrationen in Urin u. Plasma wurden in einem Szintillationszähler gemessen.

4) Die Natrium Konzentration des Urins wurde mit einem Eppendorf Flammenphotometer gemessen . Hieraus wurde mit Hilfe des Urinflusses die Natrium-Exkretion/ min errechnet .

5) Der hydrostatische Druck im proximalen Tubulus wurde mit einem Kompensationsmanometer (Hellige) nach Landis (22) nach der Methode von Wirz (42) und Gottschalk und Mylle (12) durch Punktion der proximalen Tubuli mit einer mit Lissamingrün gefüllten Glaskapillare bestimmt. An jedem Tubulus wurden 3 Messungen durchgeführt, die maximal 2 mm Hg voneinander abwichen und daraus der Mittelwert errechnet .

6)Die Plasma- und Nierenreninwerte wurden mit dem Bioassay an Ratten bestimmt .

7) Als statistische Methoden wurden der gepaarte und der ungepaarte t-Test verwandt .

Ergebnisse :

Tabelle I zeigt eine Übersicht über die Mittelwerte aus 6 Versuchen mit Ratten, die normales Leitungswasser zu trinken bekamen .

Der Blutdruck wurde durch die Vagus- u. Karotisligatur von 95 mm Hg (SD ± 5) auf 116 mm Hg (SD ± 6) signifikant erhöht ($p<0,05$).
Dabei stieg der proximal tubuläre Druck (TD) von 11,5 mm Hg (SD ± 1,0) auf 13,2 mm Hg (SD ± 2,2) signifikant an ($p<0,05$).
Das Harnzeitvolumen (HV) stieg durch den Hypertonus von 1,30 µl/min·g Niere (SD ± 0,67) auf 2,68 µl/min·g Niere (SD ± 1,54) ($p<0,05$).
Das Glomerulumfiltrat (GFR) wurde durch den Entzügelungshochdruck von 0,64 ml/min·g Niere (SD ± 0,07) auf 0,80 ml/min·g Niere (SD ± 0,17) erhöht ($p<0,05$).
Die Natriumausscheidung (NaEx) stieg von 8,2 mval·10^{-5}/min·g Niere (SD ± 5,2) auf 15,9 mval·10^{-5}/min·g Niere (SD ± 12,7). Dieser Anstieg war nicht signifikant.
Durch Division der Natriumausscheidung durch das Glomerulumfiltrat erhielt man die fraktionelle Natriumausscheidung (NaEx/GFR), die von 12,6 mval·10^{-5}/ml (SD ± 7,3) in der Hypertonieperiode auf 18,8 mval·10^{-5}/ml (SD ± 13,0) anstieg. Man erkennt hier, daß die Natriumausscheidung proportional stärker anstieg als das Glomerulumfiltrat.
Der Plasmareninspiegel änderte sich nicht. Er betrug 39,4 ng AT/ml·h (SD ± 26,9) vor bzw. 39,0 ng AT/ml·h (SD ± 27,5) nach der Vagus- und Karotisligatur.
Der Reningehalt der linken Niere betrug 660 mg AT/h g Niere (SD ± 292).

Tabelle I

Gruppe I : Meßwerte der Ratten mit Leitungswasser als Trinkflüssigkeit (n = 6)

	Kontroll-periode	Hypertensions-periode	
Blutdruck (mm Hg)	95 (± 5)	116 (± 6)	••
Tubulusdruck (mm Hg)	11,5 (±1,0)	13,2 (± 2,2)	•
Harnzeitvolumen (µl/min·g Niere)	1,30 (± 0,67)	2,68 (± 1,54)	•
Glomerulumfiltrat (ml/min·g Niere)	0,64 (± 0,07)	0,80 (± 0,17)	•
Natriumausscheidung ($mval \cdot 10^{-5}$/min g Niere)	8,2 (± 5,2)	15,9 (± 12,7)	
fraktionelle Natriumausscheidung ($mval \cdot 10^{-5}$/ml)	12,6 (± 7,3)	18,8 (± 13,0)	
Plasmareninspiegel (ng AT/ml·h)	39,4 (± 26,9)	39,0 (± 27,5)	
Nierenrenin (mg AT/h)	660 (± 292)		

•• $p<0,01$

• $p<0,05$

Tabelle II zeigt eine Übersicht über die Mittelwerte aus 9 Versuchen mit Ratten, die 0,9 %ige Kochsalzlösung zu trinken bekamen.

Durch die Vagus- und Karotisligatur stieg der Blutdruck von 104 mm Hg (SD ± 9) auf 122 mm Hg (SD ± 11) signifikant an ($p<0,01$).
Gleichzeitig erhöhte sich der Druck im proximalen Tubulus von 11,1 mm Hg (SD ± 1,2) auf 12,1 mm Hg (SD ± 2,2)($p<0,05$).
Das Harnzeitvolumen stieg signifikant von 1,56 µl/min·g Niere (SD ± 0,98) auf 4,45 µl/min·g Niere (SD ± 4,70) an ($p<0,01$). In der Hypertonieperiode war das Harnzeitvolumen signifikant höher als in Gruppe I ($p<0,05$).
Das Glomerulumfiltrat war in der Kontrollperiode mit 0,83 ml/min·g Niere (SD ± 0,23) signifikant höher als in Gruppe I ($p<0,05$). Nach dem Anstieg auf 0,88 ml/min·g Niere (SD ± 0,20) in der Hypertonieperiode war der Unterschied zur Gruppe I nicht mehr signifikant.
Die Natriumausscheidung stieg von 13,4 $mval \cdot 10^{-5}$/min·g Niere (SD ± 13,9) auf 43,2 $mval \cdot 10^{-5}$/min·g Niere (SD ± 32,4) ($p<0,01$).
Die fraktionelle Natriumausscheidung stieg ebenfalls signifikant von 18,0 $mval \cdot 10^{-5}$/ml (SD ± 23,3) auf 50,4 $mval \cdot 10^{-5}$/ml (SD ± 39,7) an ($p<0,01$).
Sowohl die absolute als auch die fraktionelle Natriumausscheidung waren in der Hypertonieperiode signifikant höher als in Gruppe I ($p<0,05$).
Der Plasmareninspiegel stieg in der zweiten Periode nur unwesentlich von 16,1 ng AT/ml·h (SD ± 4,3) auf 18,6 ng AT/ml·h (SD ± 7,0) an.
Der Nierenreningehalt war 495 mg AT/h·g Niere (SD ± 233).

Tabelle II

Gruppe II : Meßwerte der Ratten mit 0,9 %iger Kochsalzlösung als Trinkflüssigkeit (n = 9)

	Kontroll-periode	Hypertensions-periode	
Blutdruck (mm Hg)	104 (± 9)	122 (± 11)	••
Tubulusdruck (mm Hg)	11,1 (± 1,2)	12,1 (± 2,2)	•
Harnzeitvolumen (µl/min·g Niere)	1,56 (± 0,98)	4,45 (± 4,70)	••
Glomerulumfiltrat (ml/min·g Niere)	0,83 (± 0,23)	0,88 (± 0,20)	
Natriumausscheidung (mval·10^{-5}/min·g Niere)	13,4 (± 13,9)	43,2 (± 32,4)	••
fraktionelle Natriumausscheidung (mval·10^{-5}/ml)	18,0 (± 23,3)	50,4 (± 39,7)	••
Plasmareninspiegel (ng AT/ml·h)	16,1 (± 4,3)	18,6 (± 7,0)	
Nierenrenin (mg AT/h)	495 (± 233)		

••$p<0,01$

•$p<0,05$

Tabelle III zeigt eine Übersicht über die Mittelwerte aus 10 Versuchen mit Ratten, die 1,2 %ige Kochsalzlösung als Trinkflüssigkeit bekamen.

Durch die Vagus- und Karotisligatur stieg der Blutdruck signifikant von 102 mm Hg (SD ± 15) auf 126 mm Hg (SD ± 19) an ($p<0,01$).
Der proximal tubuläre Druck betrug in der Kontrollperiode 10,7 mm Hg (SD ± 1,2) und in der Hypertensionsperiode 12,3 mm Hg (SD ± 2,5) . Der Unterschied war signifikant ($p<0,05$).
Während der Hypertensiosperiode stieg das Harnzeitvolumen von 0,94 µl/min·g Niere (SD ± 0,30) signifikant auf 3,23 µl/min·g Niere (SD ± 1,68). ($p<0,01$)
Das Glomerulumfiltrat erhöhte sich von 0,67 ml/min·g Niere (SD ± 0,15) signifikant auf 0,83 ml/min.g Niere (SD ± 0,20). ($p<0,01$)
Die Natriumausscheidung stieg von 7,3 mval·10^{-5}/min·g Niere (SD ± 3,9) signifikant auf 45,6 mval·10^{-5}/min·g Niere (SD ± 36,2) an. ($p<0,01$)
Die fraktionelle Natriumausscheidung betrug 11,7 mval·10^{-5}/ml (SD ± 8,4) in der Kontroll- und 54,9 mval·10^{-5}/ml (SD ± 42,7) in der Hypertensionsperiode. Der Unterschied war signifikant.($p<0,01$)
Die fraktionelle und die absolute Natriumausscheidung waren nach der Vagus- und Karotisligatur signifikant höher als bei den Ratten der Gruppe I ($p<0,05$).
Der Plasmareninspiegel änderte sich nicht wesentlich. Er betrug 24,0 ng AT/ml·h (SD ± 7,5) in der Kontroll- und 21,6 ng AT/ml·h (SD ± 9,0) in der Hypertensionsperiode.
Der Nierenreningehalt war 635 mg AT/h (SD ± 246).

Tabelle III

Gruppe III : Meßwerte der Ratten mit 1,2 %iger Kochsalzlösung als Trinkflüssigkeit (n = 10)

	Kontroll-periode	Hypertensions-periode	
Blutdruck (mm Hg)	102 (± 15)	126 (± 19)	••
Tubulusdruck (mm Hg)	10,7 (± 1,2)	12,3 (± 2,5)	•
Harnzeitvolumen (µl/min·g Niere)	0,94 (± 0,30)	3,23 (± 1,68)	••
Glomerulumfiltrat (ml/min·g Niere)	0,67 (± 0,15)	0,83 (± 0,20)	••
Natriumausscheidung (mval·10^{-5}/min·g Niere	7,3 (± 3,9)	45,6 (± 36,2)	••
fraktionelle Natriumausscheidung (mval·10^{-5}/ml)	11,7 (± 8,4)	54,9 (± 42,7)	••
Plasmareninspiegel (ng AT/ml·h)	24,0 (± 7,5)	21,6 (± 9,0)	
Nierenrenin (mg AT/h)	635 (± 246)		

•• $p<0,01$

• $p<0,05$

Um die Reaktion der Ratten auch im Einzelversuch zu zeigen, sind in den Abbildungen 1,2 u. 3 die Meßwerte aus den einzelnen Experimenten aufgetragen.

Abb. 1

Mittelwerte aus den Einzelversuchen mit Ratten der Gruppe I, die Leitungswasser zu trinken bekamen, in Kontroll- und durch Vagus- u. Karotisligatur erzeugten Hypertensionsperiode.

Von oben nach unten sind Plasmareninspiegel, die fraktionelle Natriumausscheidung (NaEx/GFR), der prox. tubuläre Druck (TD) und das Glomerulumfiltrat (GFR) in Abhängigkeit vom Blutdruck aufgetragen. Die Mittelwerte aus Kontroll- und Hypertensionsperiode sind durch eine Linie verbunden.

Abb. 2

In gleicher Weise sind die Werte aus den Einzelversuchen mit Ratten der Gruppe II, die 0,9 %ige NaCl-Lösung zu trinken bekamen, aufgetragen.

Abb. 3

Die entsprechenden Werte aus den Einzelversuchen mit Ratten der Gruppe III, die 1,2 %ige NaCl-Lösung als Trinkflüssigkeit bekamen.

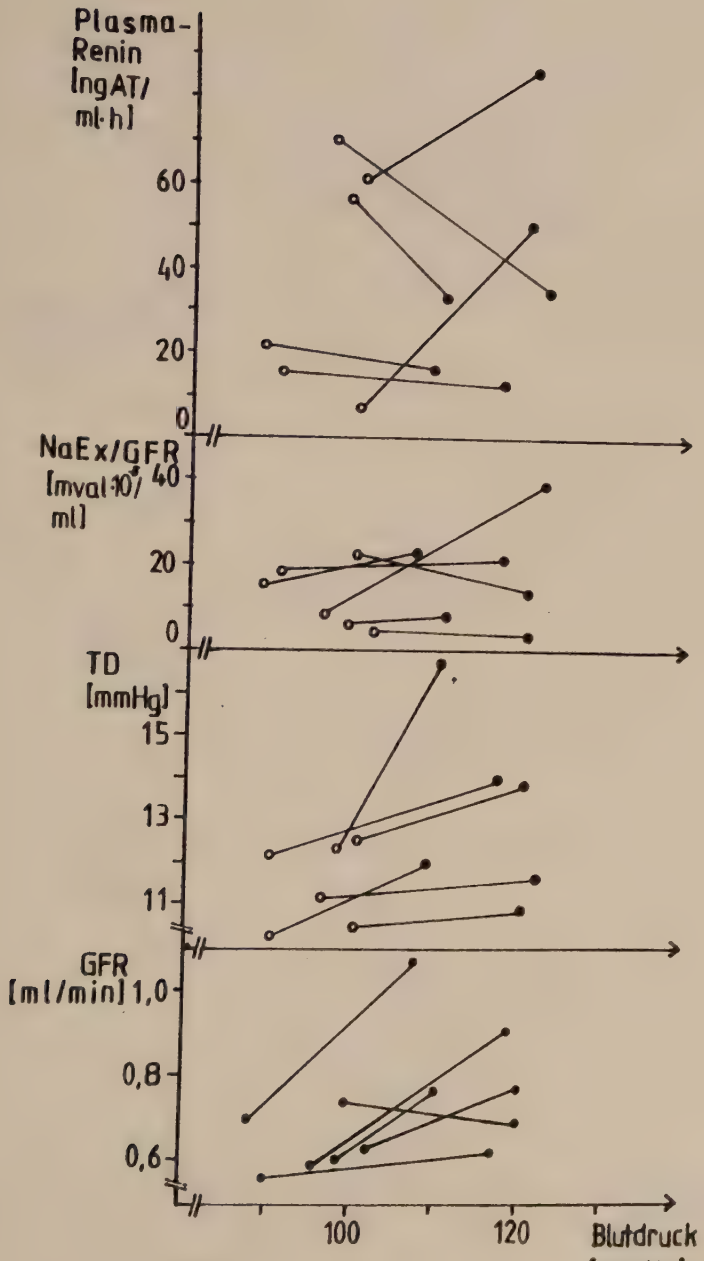
Plasma-
Renin
[ngAT/
ml·h]
60
40
20
0
NaEx/GFR
[mval·10/
ml]
40
20
0
TD
[mmHg]
15
13
11
GFR
[ml/min]
1,0
0,8
0,6
100
120
Blutdruck
[mm Hg]

Abb. 1

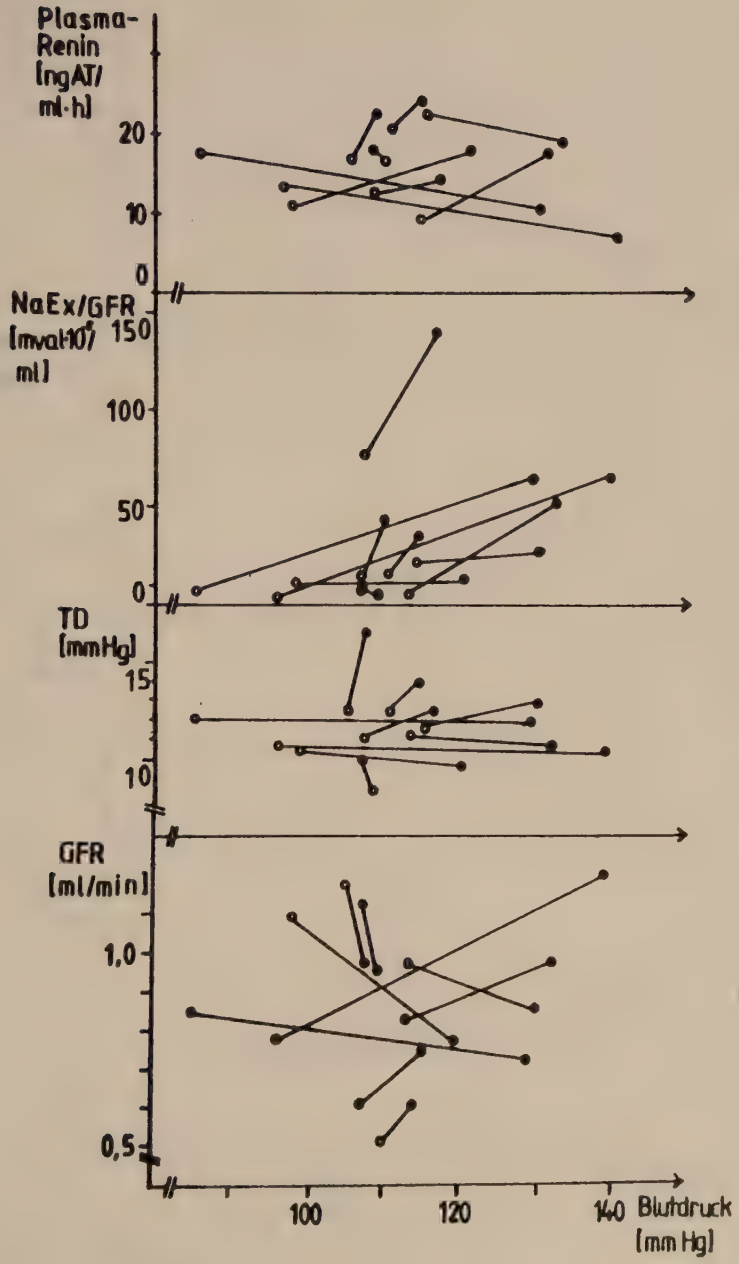
Plasma-
Renin
[ngAT/
ml·h]
20
10
0
NaEx/GFR
[mval10⁶/
ml]
150
100
50
0
TD
[mmHg]
15
10
GFR
[ml/min]
1,0
0,5
100
120
140
Blutdruck
[mm Hg]

Abb. 2

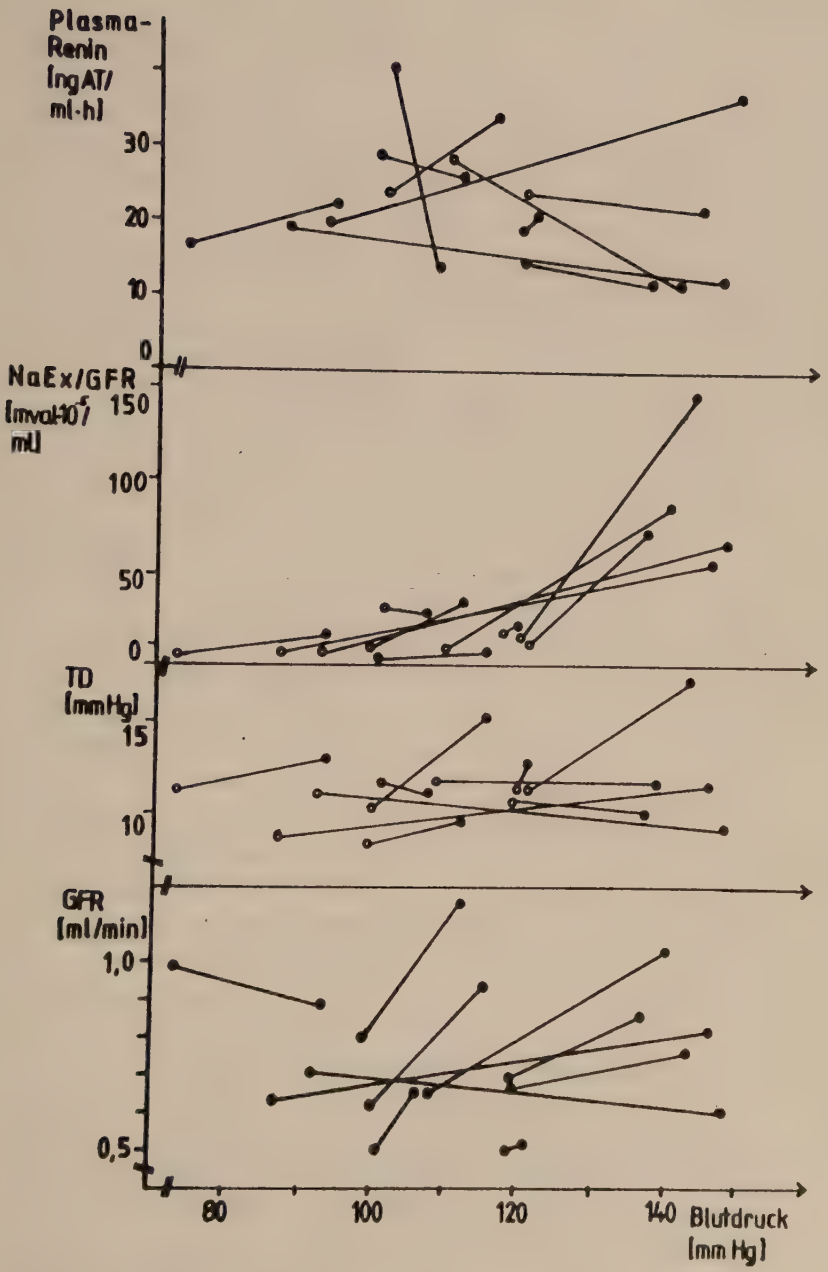
Plasma-
Renin
[ng AT/
ml·h]
30
20
10
0
NaEx/GFR
[mval·10⁵/
ml]
150
100
50
0
TD
[mmHg]
15
10
GFR
[ml/min]
1,0
0,5
80
100
120
140
Blutdruck
[mm Hg]

Abb. 3

Diskussion :

Durch die Vagus- und Karotisligatur stieg der Blutdruck in allen Versuchsgruppen signifikant ($p<0,01$) an. Es bestanden hierbei keine Unterschiede zwischen den Na-reich und Na-arm ernährten Ratten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen ,bei denen durch Karotis- und Vagusligatur bzw. Anästesie unabhängig von einer Na-Belastung ein Blutdruckanstieg ausgelöst wurde (18,27,37) .

Durch den Entzügelungshochdruck stieg die Natriumausscheidung (NaEx) in allen Gruppen an, in Gruppe II und III signifikant ($p<0,01$). Der Anstieg von NaEx durch den Blutdruckanstieg war in den kochsalzreich ernährten Gruppen II u. III proportional weit stärker als in der Na-arm ernährten Gruppe I .

Das Glomerulumfiltrat (GFR) stieg in allen Gruppen durch den Blutdruckanstieg an (Abb. 4). Dies läßt auf einen angestiegenen renalen Blutfluß schließen , da nach Brenner et al. (6) und Krakoff et al. (19) bei Ratten eine lineare Beziehung zwischen RBF und GFR besteht . Dieser Anstieg von GFR kann allerdings den Anstieg von NaEx nicht erklären, da NaEx überproportional zu GFR ansteigt (Abb. 5) , da auch die fraktionelle NaEx (NaEx/GFR) ansteigt . Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren , die bei einem akuten Blutdruckanstieg ebenfalls keine Beziehung zwischen NaEx und GFR fanden (5,8,26,29) .

Der Druck im proximalen Tubulus (TD) stieg in allen Versuchsgruppen durch den Entzügelungshochdruck gleich steil signifikant an ($p<0,05$) (Abb.6) .Nach Gottschalk und Mylle (12) reflektieren Druckveränderungen im prox. Tubulus gleichsinnige Druckänderungen in den peritubulären Kapillaren. Bank et al. (1,2), Haysletт (14) und Lewy et al. (23) zeigten, daß durch Erhöhung des peritubulären Drucks eine verminderte

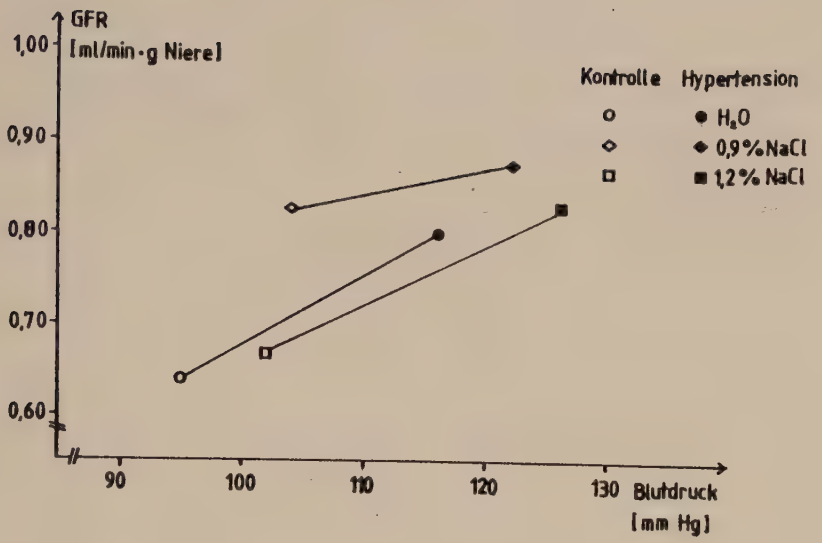

Abb.4

Beziehung zwischen Blutdruck und Glomerulumfiltrat. Aufgetragen sind die Mittelwerte aus allen Versuchen der 3 Versuchsgruppen in Kontroll- u. Hypertensionsperiode. Die Werte einer Gruppe vor und nach Vagus- u. Karotisligatur sind durch eine Linie verbunden.

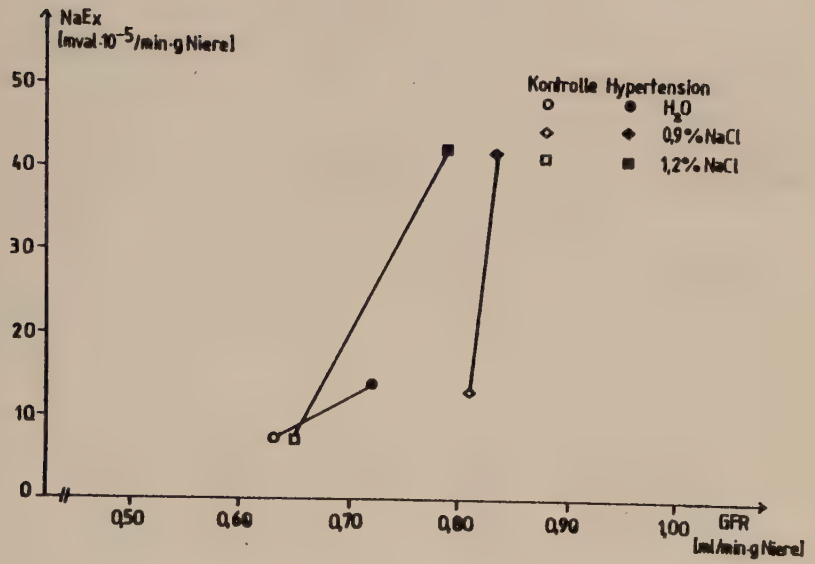

Abb. 5

Aufgetragen sind die Mittelwerte von Glomerulumfiltrat (GFR) und Natriumexkretion (NaEx) aus allen Versuchen der 3 Gruppen in Kontroll- und Hypertensionsperiode. Die entsprechenden Werte einer Gruppe sind durch eine Linie verbunden.

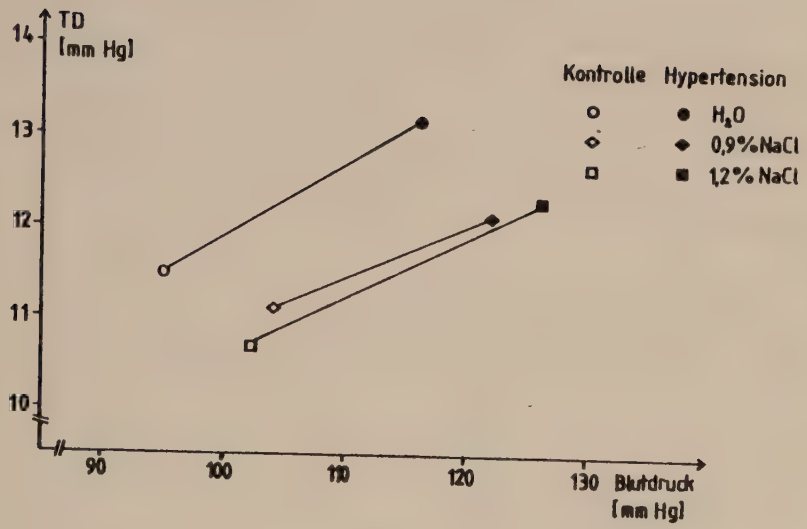

Abb. 6

Beziehung zwischen Blutdruck und druck im proximalen Tubulus (TD). Die Graphik zeigt die Mittelwerte aus allen Versuchen der 3 Gruppen in Kontroll- und Hypertensionsperiode. Die Werte jeder Gruppe vor und nach Vagus- u. Karotisligatur sind durch eine Linie verbunden.

Netto-Na-Resorption oder ein erhöhter passiver Rückfluß von Na und Wasser in den proximalen Tubulus auftritt. Der Anstieg des Tubulusdruckes beweist, daß sich durch den Hypertonus die hydrostatischen Druckverhältnisse geändert haben, so daß es nach den Untersuchungen der oben zitierten Autoren wahrscheinlich ist, daß eine verminderte Rückresorption im proximalen Tubulus, hervorgerufen durch eine Veränderung der transtubulären hydrostatischen Drucke zu der angestiegenen NaEx beigetragen hat, was voraussetzt, daß die peritubulären Drucke noch stärker als die Tubulusdrucke angestiegen sind.

Bei der Auswertung der Ergebnisse lies sich allerdings keine Beziehung zwischen NaEx und dem prox. tub. Druck nachweisen. Abb.7 zeigt, daß NaEx in den Na-reich ernährten Gruppen II u. III bezogen auf TD steiler ansteigt als in der Na-arm ernährten Gruppe I .

Der durch den Hypertonus angestiegene TD ist also als alleinige Ursache für die erhöhte NaEx unwahrscheinlich ; der erhöhte TD könnte auch Folge der veränderten Na-Resorption sein .

Als weitere Möglichkeit der Steuerung der NaEx wird in der Literatur eine Beeinflussung über den Renin-Angiotensin Mechanismus diskutiert. In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Nierenreningehalt bzw. Plasmareninspiegel und NaEx besteht.

Sowohl Nierenreningehalt als auch Plasmareninspiegel waren bei den Na-arm ernährten Ratten der Gruppe I wesentlich höher als bei den Na-reich ernährten Tieren der Gruppen II u. III. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen, die ergaben, daß unter Na-Belastung der Reningehalt der Niere und der Plasmareninspiegel sinken (10,16,38,39).

Verschiedene Autoren nehmen an, daß GFR durch das

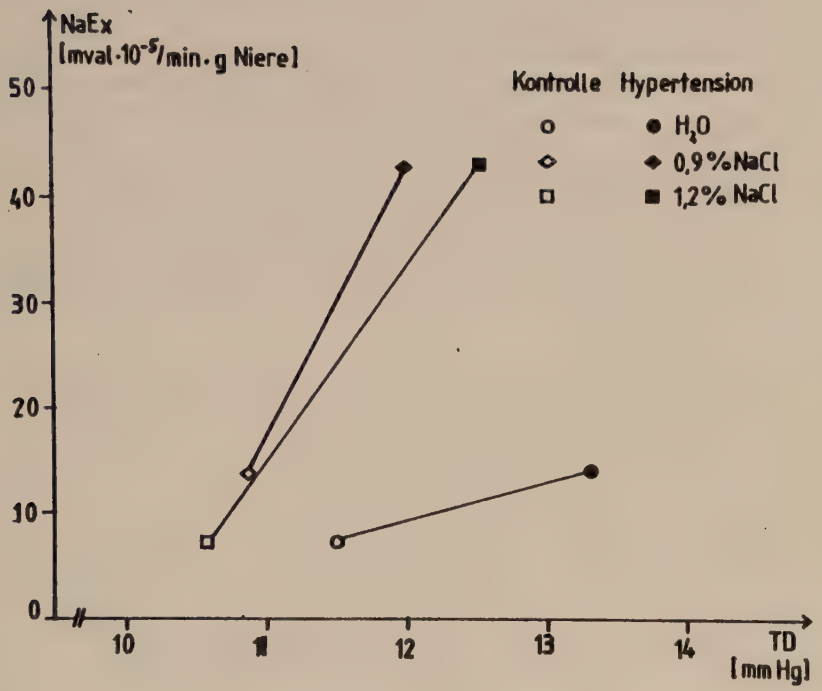

Abb. 7

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte des proximal tub. Drucks (TD) und der Natriumausscheidung (NaEx) aus allen Versuchen der 3 Versuchsgruppen jeweils in Kontroll- und Hypertensionsperiode. Die Werte einer Gruppe vor und nach Erzeugung des Entzügelungshochdrucks sind durch eine Linie verbunden.

Renin-AT System über einen Na-abhängigen Rückkopplungsmechanismus autoreguliert wird (7,17,30,32,33,36,38,39, 43). Ein erhöhtes GFR führt zu einem erhöhten Na-Fluß an der Macula densa, wodurch diese vermehrt Renin sezerniert, dadurch wird AT aktiviert, welches den Tonus der glatten Muskulatur der afferenten Arteriolen erhöht, wodurch RBF und damit GFR sinkt.

Nach dieser Hypothese müsste eine Reninverarmung durch Na-Belastung zu einer verschlechterten Autoregulation von GFR und damit bei einer akuten Blutdruckerhöhung über einen Anstieg von GFR zu einer erhöhten Natriurese führen.

Es stellte sich also die Frage, ob die in der vorliegenden Untersuchung durch den Entzügelungshochdruck stark angestiegene Na-Ausscheidung bei den reninverarmten Tieren der Gruppen II u. III durch eine bei diesen verschlechterte Autoregulation von GFR bedingt ist. Wie jedoch oben schon dargelegt, konnte in dieser Untersuchung bei den reninverarmten Tieren keine verschlechterte Autoregulation von GFR nachgewiesen werden, so daß die Natriurese auch mit der Macula densa Hypothese nicht erklärt werden kann .

Verschiedene Autoren vermuten eine hormonelle Steuerung der Na-Ausscheidung (13,20,21,28,34). Hierfür käme eine verminderte Aldosteronsekretion bei niedrigem Reninspiegel, eine eigenständige hormonelle AT-Wirkung oder ein noch unbekanntes natriuretisches Hormon infrage. In der vorliegenden Untersuchung blieb der Plasmareninspiegel in allen Versuchsgruppen auch während des Hypertonus konstant. Andere Untersucher fanden ebenfalls keine Änderung des Plasmareninspiegels während eines akuten Blutdruckanstiegs (35,41). Damit ist eine direkte Steuerung der NaEx während eines akuten Hypertonus durch eine reninabhängige Aldosteron oder Angiotensinwirkung unwahrscheinlich ,was durch andere Untersuchungen bestätigt wird (21,24,25). Es ist allenfalls denkbar, daß niedrige Reninspiegel zu einer erhöhten

Ansprechbarkeit des natriuretischen Systems bei einem akuten Blutdruckanstieg führen.

Man kann also zusammenfassend sagen, daß ein akuter Blutdruckanstieg zwar zu einer geringen Erhöhung des proximal tubulären Druckes führt, die Steuerung der Natriumausscheidung kann jedoch nicht allein mit der Veränderung von druckpassiven Vorgängen am proximalen Tubulus erklärt werden.

Auch eine reninabhängige Steuerung der Natriumausscheidung kann nicht nachgewiesen werden.

Diskussion der Methoden :

Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, daß die Standardabweichungen sehr hoch sind.

Für die große Streuung gibt es mehrere Erklärungen. Die Präparation der Versuchstiere war recht schwierig durchzuführen. So kam es mehrmals im Anschluß an die Präparation der Niere zu sichtbaren infarzierten Bereichen der Niere. Außerdem kam es gelegentlich zum Sistieren des Harnflusses mit Ansteigen der Tubulusdrucke. Solche Versuche wurden in die Auswertung nicht aufgenommen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß auch bei den anderen Versuchen eine leichte Schädigung der Niere durch die Präparation stattgefunden hat. Insbesondere kann das Ansteigen der Tubulusdrucke auch durch eine teilweise Strömungsbehinderung des Harns durch den eingelegten Uretherkatheter mitbedingt sein.

Die größte Streuung findet man bei der Natriumausscheidung und den Reninwerten. Beide werden entscheidend durch die Natriumaufnahme bedingt. Diese ist jedoch unbekannt, da die Ratten Nahrung und Trinkflüssigkeit frei angeboten bekamen. Eine Bilanzierung der Na-Aufnahme wurde nicht durchgeführt.

Die weite Streuung der proximal tubulären Drucke erklärt sich aus den bereits erwähnten technischen Schwierigkeiten, wobei die individuellen Messungen sehr gut reproduzierbar sind.

Zusammenfassung :

Bei 3 Gruppen von Ratten, die über eine Diät unterschiedlich mit NaCl vorbelastet waren (Gruppe I erhielt Leitungswasser, Gruppe II 0,9 %ige NaCl-Lösung, Gruppe III 1,2 %ige NaCl-Lösung als Trinkflüssigkeit), wurden Untersuchungen zur Tubulusfunktion der Niere vor und nach experimenteller Erzeugung eines Entzügelungshochdrucks durchgeführt.

Fortlaufend gemessen wurde der Blutdruck, das Harnzeitvolumen (HV), die Natriumausscheidung (NaEx), das Glomerulumfiltrat (GFR), der Druck im proximalen Tubulus (TD) und der Plasmareninspiegel.

Durch den Entzügelungshochdruck stiegen HV und NaEx in Gruppe I leicht, in den Gruppen II u. III sehr stark signifikant ($p<0,01$) an. NaEx war nach Erzeugung des Hypertonus in Gruppe II u. III signifikant höher als in Gruppe I ($p<0,05$).

Der prox. tub. Druck stieg auf den Blutdruckanstieg in allen Gruppen gleich steil signifikant ($p<0,05$) an. Der unterschiedliche Anstieg von NaEx in den Versuchsgruppen kann also nicht allein durch Veränderung der hydrostatischen Drucke am prox. Tubulus erklärt werden.

Bei den Na-reichen, reninverarmten Ratten der Gruppen II u. III läßt sich keine verschlechterte Autoregulation von GFR gegenüber den Ratten der Gruppe I nachweisen, die die signifikant höhere NaEx erklären könnte. Somit kann die Steuerung der NaEx auch mit der Macula densa Hypothese nicht befriedigend erklärt werden.

In allen Versuchsgruppen änderte sich der Plasmareninspiegel durch den Entzügelungshochdruck nicht. Eine Beziehung zwischen Plasmareninspiegel oder Nieren reningehalt und NaEx lies sich weder vor noch nach Erzeugung des Entzügelungshochdrucks nachweisen. Eine Steuerung der NaEx über eine reninabhängige Aldosteron oder hormonelle Angiotensinwirkung ist unwahrscheinlich.

Verwendete Abkürzungen :

AT	Angiotensin
GFR	Glomerulumfiltrat
HV	Harnzeitvolumen = Harnfluß/min
NaEx	Natriumausscheidung
NaEx/GFR	fraktionelle Natriumausscheidung
Pl.Ren.	Plasmareninspiegel
RBF	renaler Blutfluß
TD	proximal tubulärer Druck

Literatur :

1. BANK,N.,K.M.KOCH,H.S.AYNEDJIAN,and M.ARAS : Effect of changes in renal perfusion pressure on the suppression of proximal tubular sodium reabsorption due to saline loading . J.Clin.Invest. 48 , 271-283 (1969)

2. - ,W.E.YARGER,and H.S.AYNEDJIAN : A microperfusion study of sucrose movement across the rat proximale tubule during renal vein constric - tion. J.Clin.Invest. 50 , 294-302 (1971)

3. BELLO-REUSS,E.,R.E.COLINDRES,E.PASTORIZA-MUNOZ, R.A.MÜLLER,and C.W.GOTTSCHALK : Effects of acute unilateral renal denervation in the rat . J.Clin.Invest. 56 , 208-217 (1975)

4. BENGELE,H.H.,E.HOUTTUIN,and J.W.PEARCE : Volume natriuresis without renal nerves and renal vascular pressure rize in the dog . Am.J.Physiol. 223 , 68-73 (1972)

5. BLYTHE,W.B.,and L.G.WELT : Dissociation between filtered load of sodium and its rate of excretion in the urine . J.Clin.Invest. 42 , 1491-1503 (1963)

6. BRENNER,B.M.,J.L.TROY,and T.M.DAUGHARTY : Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat . J.Clin.Invest. 50 , 1776-1780 (1971)

7. BRIGGS,J. : The macula densa sensing mechanism for tubulo glomerular feedback .
Fed.Proc. 40/1 , 99-103 (1981)

8. CORTNEY,M.A.,M.MYLLE,W.E.LASSITER, and C.W.GOTTSCHALK : Renal tubular transport of water, solute, and PAH in rats loaded with isotonic saline .
Am.J.Physiol. 209 , 1199-1208 (1965)

9. DAVIS,B.B.,F.G.KNOX,F.S.WRIGHT,and S.S.HOWARDS : Effect of expansion of extracellular fluid volume on proximal sodium reabsorption in hyponatremic dogs .
Metabolism 19/IV , 291-300 (1970)

10. FLAMENBAUM,W.,and R.J.HAMBURGER : Superficial and deep juxtaglomerulus apparatus : Renin activity in the rat kidney .
J.Clin.Invest. 54 , 1373-1381 (1974)

11. GOTSHAL,R.W.,J.O.DAVIS,E.H.BLAINE,X.J.MUSACHIA, B.BRAVERMANN,R.FREEMAN,and J.A.JOHNSON : Increased renin release during renal arteriolar dilatation .
Am.J.Physiol. 227/II , 251-255 (1974)

12. GOTTSCHALK,C.W.,and M.MYLLE : Micropuncture study of pressures in proximal and distal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney during osmotic diuresis .
Am.J.Physiol. 189 , 323-339 (1957)

13. HARRIS,R.H.,and W.E.YARGER : Urine reinfusion natriuresis : Evidence for potent natriuretic factors in rat urine .
Kidney Int. 11 , 93-105 (1977)

14. HAYSLETT,J.P. : Effect of changes in hydrostatic pressure in peritubular capillaries on the permeability of the proximal tubule . J.Clin.Invest. 52/II , 1314-1319 (1973)

15. HOLZGREVE,H.,and R.W.SCHRIER : Variation of proximal tubular reabsorption capacity by volume expansion and aortic constriction during constancy of peritubular capillary protein concentration in rat kidney . Pflügers Arch. 356 , 73-86 (1975)

16. HSUEH,W.,and H.H.ROSTORFER : Effects of dietary sodium on renin content during renal hypertrophie in uninephrectomized rats . Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 147 , 798-802 (1974)

17. KAWASHIMA,K.,M.KOBAYASHI,K.YAMADA,E.WATANAHE,Y. KATO,H.SUZUKI,S.MINAMI,H.YAMAGUCHI,K.ISOBE, and I.KAMIYA : Variation of plasma and kidney renin activities among substrains of spontaneously hypertensive rats . Clin.Exp.Hypertens. 2 , 229-245 (1980)

18. KOCH,K.M.,H.S.AYNEDJIAN,and N.BANK : Effect of acute hypertension on sodium reabsorption by the proximal tubule . J.Clin.Invest. 47/II , 1696-1709 (1968)

19. KRAKOFF,L.R.,D.D.GUIA,N.VLACHIKIS,J.STRICKER,and M.GOLDSTEIN : Effect of sodium balance on arterial blood pressure and renal responses to Prostaglandin A_1 in man . Circ.Res. 33 , 539-546 (1973)

20. KRÜCK,F. : Biologischer Nachweis eines humoralen natriuretischen Prinzips im Urin gesunder Menschen .
Klin.Wochenschr. 1 , 30-34 (1967)

21. KRÜCK,F. : Influence of humoral factors on renal tubular sodium handling .
Nephron 6 , 205-216 (1969)

22. LANDIS,E. : Capillary pressure in frog mesentery as determined by microinjection methods .
Am.J.Physiol. 75 , 548-554 (1926)

23. LEWY,J.E.,and E.E.WINDHAGER : Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney .
Am.J.Physiol. 214 , 943-954 (1968)

24. MORGAN,T.,and R.W.BERLINER : In vivo perfusion of proximal tubules of the rat. Glomerulotubular balance .
Am.J.Physiol. 217 , 992-997 (1969)

25. NAGEL,W.,M.HORSTER,M.WAHL,K.THURAU,and J.SCHNERMANN : Die tubuläre Resorptionskapazität für isotone NaCl-Lösung bei unterschiedlichen Glomerulumfiltraten und unter Angiotensinwirkung .
Pflügers Arch. 291 , 60-67 (1966)

26. NIZET,A.,J.P.GODON,P.MAHIEU,and K.KRAMER : Autonomous response of dog kidney to increased blood pressure with and without saline loading .
Pflügers Arch. 313 , 245-251 (1969)

27. RAEDER,M.,P.OMVIK,and F.KIIL : Effect of acute hypertension on the natriuretic response to saline loading .
Am.J.Physiol. 226/IV , 989-995 (1974)

28. RECTOR,F.C.,M.MARTINEZ-MALDONADO,N.A.KURTZMANN, J.C.SELLMAN,F.OERTHER,and D.W.SELDIN : Demonstration of an hormonal inhibitor of proximal tubular reabsorption during expansion of extracellular volume with isotonic saline .
J.Clin.Invest. 47/I , 761-773 (1968)

29. RECTOR,F.C.,J.C.SELLMAN,M.MARTINEZ-MALDONADO,and D.W.SELDIN : The mechanismus of supression of proximal tubular reabsorption by saline infusions .
J.Clin.Invest. 46 , 47-52 (1967)

30. SCHNERMANN,J. : Microperfusion study on the response of single nephron filtrate to changing perfusion in the loop of Henle .
III. Int.Cong.Nephrol. 1966 , 268-281

31. SCHNERMANN,J.,A.E.PERSSON,and B.AGERUP : Tubulo-glomerular feedback . Nonlinear relation between glomerular hydrostatic pressure and loop of Henle perfusion rate .
J.Clin.Invest. 52 , 862-869 (1973)

32. SCHNERMANN,J.,and N.STOWE : The role of the renin-angiotensin system in the mediation of the tubulo-glomerular feedback .
Pflügers Arch. 347 , 66-78 (1974)

33. SCHNERMANN,J.,F.S.WRIGHT,J.M.DAVIS,W.v.STACKELBERG,and G.GRILL : Regulation of superficial nephron filtration rate by tubulo-glomerular feedback .
Pflügers Arch. 318 , 147-175 (1970)

34. SEALY,J.E.,J.D.KIRSHMAN,and J.LARAGH : Natriuretic activity in plasma and urine of salt loaded man and sheep .
J.Clin.Invest. 48/II , 2210-2224 (1969)

35. SKULAN,T.W.,A.C.BROUSSEAU,and K.A.LEONARD : Accelerated induction of two-kidney hypertension in rats and renin-angiotensin sensivity .
Circ.Res. 35 , 734-741 (1974)

36. THURAU,K. : VI. Renal circulation : Nature of autoregulation of renal blood flow .
Proc.3rd int.Cong.Nephrol.Whashington 1966
1 , 162-173

37. THURAU,K.,P.DEETJEN und K.KRAMER : Hämodynamik des Nierenmarks : II. Mitteilung : Wechselbeziehungen zwischen vasculärem und tubulärem Gegenstromsystem bei arteriellen Drucksteigerungen, Wasserdiurese und osmotischer Diurese.
Pflügers Arch. 270 , 270-285 (1960)

38. THURAU,K. und M.Mylle : Mikropunktionsversuche zur Funktion des juxtaglomerulären Apparats in der Warmblüterniere .
3. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie
113-125 (1964)

39. THURAU,K. und J.SCHNERMANN : Die Natriumkonzentration an der macula densa Zelle als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat . Klin.Wochenschr. 43 , 410-418 (1965)

40. WALKER,W.G.,H.SAITO,P.K.WHELTON,R.P.RUSSEL,and J.S.HERMANN : An association between the renin-angiotensin system, blood pressure , and potassium intake . Trans.Am.Clin.Climatol.Assoc. 91 , 107-114 (1979)

41. WEBER,P.,E.HELD,E.UHLICH,and J.EIGLER : Reaction constants of renin in juxtaglomerular apparatus and plasmarenin activity after renal ischemia and hemorrhage . Kidney Int. 7 , 331-341 (1975)

42. WIRZ,H. : Druckmessung in Kapillaren und Tubuli der Niere durch Mikropunktion . Helv.Physiol.Pharmacol.Acta 13 , 42-56 (1955)

43. WRIGHT,F.S. : Characteristics of feedback control of glomerular filtration rate . Fed.Proc. 40 , 87-92 (1981)

Ich danke Herrn Professor Dr. Gerhart Liebau für die Überlassung des Themas, seine Anleitung bei der technischen Durchführung und Auswertung, sowie seine Hilfe bei der Abfassung der Arbeit.

Frl. Elisabeth Rohrdantz danke ich für die Unterstützung bei der technischen Durchführung der Tierexperimente.

Lebenslauf :

Am 13. Februar 1951 wurde ich, Helmut Manfred Keck, als Sohn des Müllermeisters Helmut Keck und der Anneliese Keck, geb. Traub in Münsingen geboren.
1957 wurde ich in die Grundschule in Endersbach eingeschult, von wo ich 1961 auf das Staufergymnasium in Waiblingen wechselte. Meine Schulzeit beendete ich 1969 mit dem Abitur. Anschließend machte ich ein zweijähriges Apothekerpraktikum in der Apotheke Friedrich in Bittenfeld, das ich 1971 mit dem pharmazeutischen Vorexamen abschloß. Ich arbeitete dann als vorexaminierter Apotheker in der Paulinen-Apotheke in Stuttgart bis zum Beginn meines Medizin Studiums im Sommer-Semester 1973 an der Universität München. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung im Winter-Semester 74/75 wechselte ich zur Universität Tübingen. Mein Studium beendete ich am 2. Mai 1979 mit dem bestandenen 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung.
Ich arbeite seit Juni 1979 im Kreiskrankenhaus Schorndorf auf der chirurgischen Abteilung unter Leitung von Chefarzt Dr. S.Richter als Assistenzarzt.